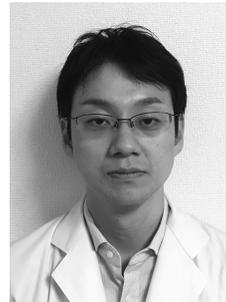


## 人工心臓の進歩(臨床)

愛媛大学大学院医学系研究科循環器・呼吸器・腎高血圧内科学

三好 徹, 山口 修

Toru MIYOSHI, Osamu YAMAGUCHI



三好 徹



山口 修

### 1. はじめに

1997年に臓器移植法が本邦で施行され、20年以上が経過し、本邦における心臓移植実施件数は増加している。2021年5月現在、921名が心臓移植待機者として登録されており<sup>1)</sup>、心臓移植待機者数は増加の一途を辿っているが、本邦では1年に50~80症例の心臓移植が行われているのみである。本邦は諸外国に比べて心臓移植数に対して心臓移植待機者数が多いという特徴があり、2021年4月現在、心臓移植待機期間が5年以上経過した患者が160名に上る。心臓移植待機期間は長期にわたり、本邦における心臓移植待機日数は1,500日を超えており、心臓移植待機患者が安全に心臓移植を受けるには、植込み型左室補助人工心臓(left ventricular assist device, LVAD)装着が多くの症例で必要である。心臓移植待機においてStatus 1は補助人工心臓(ventricular assist device, VAD)を必要とする状態、補助循環を必要とする状態、人工呼吸器を必要とする状態、ICU/CCUなどに収容され、かつカテコラミンなどの強心薬の持続点滴が行われている状態を指すが、2021年5月現在、Status 1で待機している患者数は693名である。

その一方、これまでは心臓移植を前提とした患者のみ植込み型LVADが保険適用とされてきたが、心臓移植を前提としないdestination therapy(DT)が2021年4月30日に本邦でも認可がなされた。DTは、重症心不全の状態では植込み型LVADを用いることで、自分らしい生活、QOLを保つ

ための生活を患者に送ってもらうための方法である。ただ、心臓移植を前提とはしないため、その先はない。限界が来れば、緩和ケアに移行せざるを得なくなるとなる。

また、bridge to decision(BTD)としての役割もVADには求められる。臨床の現場では、クラッシュした状態で重症心不全患者が目の前に現れることが多い。その際には、経皮的に挿入ができる補助循環用ポンプカテーテルであるImpella® CP/5.0(Abiomed)や、体外設置型LVADを用いて臓器保護を行い、その間に心臓移植適応を検討する。

2021年3月、「重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン改訂版」<sup>2)</sup>(班長 小野 稔, 山口 修)が日本循環器学会、日本心臓血管外科学会、日本胸部外科学会、日本血管外科学会の合同ガイドラインとして上梓された。本稿では、このガイドラインを参考に、植込み型LVAD、そしてDTとしての植込み型LVAD、体外設置型LVAD、補助循環用ポンプカテーテルについて述べる。

### 2. 植込み型LVADの進歩

これまで本邦で使用されていた植込み型LVADは、HeartMate II(Abbott)、Jarvik 2000(Jarvik Heart)、EVAHEART(サンメディカル技術研究所)であった。それに置き換わる形で登場したのが、第3世代の植込み型LVADであるHeartMate3(Abbott)とHVAD(Medtronic)であった。

ENDURANCE試験<sup>3)</sup>は、HeartMate IIとHVADを比較した試験である。術後2年のevent-free survivalはHeartMate II 57.4%、HVAD 55.0%であったが、脳卒中発症率がHVAD群で高いことが報告されていた。また、the EUROMACS analysis<sup>4)</sup>は、HeartMate3とHVADを比較した試験でPropensity-score matchingで、各々のグループ361名ずつ

#### ■ 著者連絡先

愛媛大学大学院医学系研究科循環器・呼吸器・  
腎高血圧内科学  
(〒791-0925 愛媛県東温市志津川454)  
E-mail: miyoshi.toru.ua@ehime-u.ac.jp

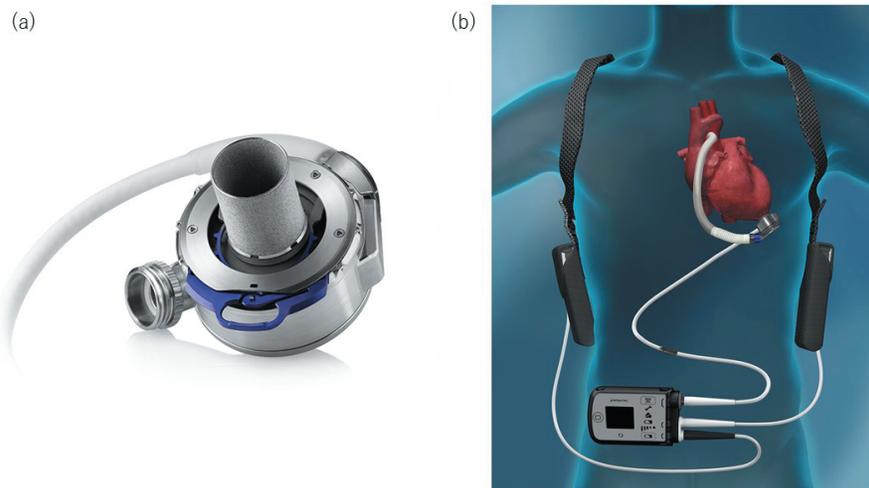


図1 HeartMate3のポンプならびに装着したイメージを示している  
HeartMate3では磁気で羽根を浮上させ、非接触型のポンプになっている(写真はニプロ株式会社より提供)。

で検討している。2年生存率や主要有害事象、予期せぬ再入院に有意差はないが、デバイス不全はsubdistribution hazard ratio (SHR)が2.44 (1.45~3.71),  $P < 0.001$ , 神経障害のSHRは1.29 (1.02~1.61),  $P = 0.032$ , さらに、頭蓋内出血のSHRが1.76 (1.13~2.70),  $P = 0.012$ であった。神経学的合併症率がHVADで高いことなどを理由に、2021年6月3日より新規のHVADの供給・販売は停止された。ただ、これまで多くの症例にHVADが植え込まれており、長期間の移植待機に向けて引き続き適切な管理が求められる。

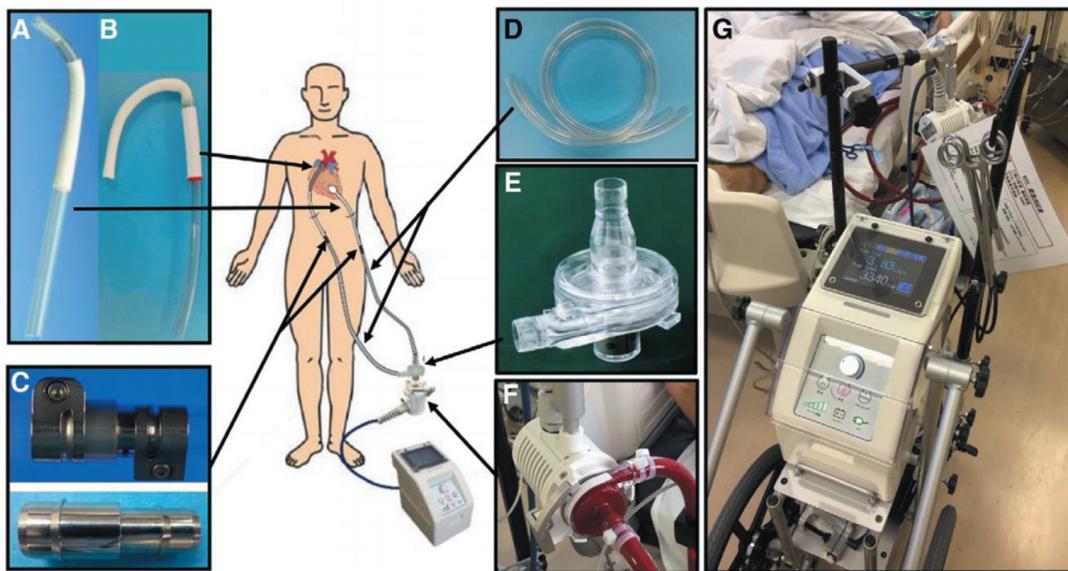
第2世代のHeartMate IIは、内部の羽根の軸がポンプ内部に接触する構造であった。そのため、血栓の形成や耐久性の面での問題があった。第3世代のVADであるHeartMate3は、その問題を解決すべく羽根を非接触型にしたものであり、磁気により羽根を浮上させている(図1)。MOMENTUM 3試験<sup>5),6)</sup>はHeartMate IIとHeartMate3の比較試験であるが、その報告をみると、HeartMate3はHeartMate IIと比較してデバイス故障、脳卒中頻度が少なく、event-free survivalが有意に向上している。前述の通りHVADの新規植込みが停止されたことから、HeartMate3が主軸になろう。

これまで本邦における植込み型VAD植込みの適応は、心臓移植を前提としたものであった。ところが、実臨床の間では少なからず、心臓移植の適応にはならないが、その治療に難渋する重症心不全患者がいるのも事実である。海外ではすでにDTが導入されており、本邦でもDT導入を望む声は強かった。長い討議の末、2021年4月30日、本邦でもHeartMate3を用いたDTが開始された。本邦では、DTを

長期在宅補助人工心臓治療と称している。これまでの“移植を受けない、受けられない患者”にも保険適用となった。これは重症心不全治療においてひとつの福音となろう。

DT実施については、DTの治験施設で開始されることがすでに決定されているが、将来的には一定数以上の経験を有する植込み型VAD実施施設にも拡大される見込みであり、地域に根差した治療が拡大していくことが期待される。次に、DTにおける植込み型VADの適応基準<sup>7)</sup>に触れる。2021年3月19日に策定された「植込型補助人工心臓」DT実施基準によると、重症心不全であるが、心臓移植の不適応となる条件がある患者で、対象となる基礎心疾患は拡張型および拡張相肥大大型心筋症、虚血性心疾患、弁膜症、先天性心疾患、薬剤性心筋症、心筋炎後、心サルコイドーシス、などが含まれる。NYHA分類Ⅲ~Ⅳ度で、ステージDの心不全であり、INTERMACS profile 2~4が対象である。利尿薬、ACE阻害薬、ARB、ARNI、 $\beta$ 遮断薬、MRA、PDEⅢ阻害薬(必要に応じてHCN4阻害薬)などによる最大限の治療が試みられており、ドブタミン、ドパミン、ノルアドレナリン、PDEⅢ阻害薬などに依存、また、大動脈内バルーンポンプ・循環補助用心内留置型ポンプカテーテル・体外設置型補助人工心臓などに依存している状態で考慮する。65歳以上の場合には血行動態・多臓器機能・栄養状態・高次機能などにより慎重に考慮する。

除外基準としては重症感染症、30日以内に発症した肺動脈塞栓症、循環器系では開心術後早期、術後右心不全のために退院困難なことが予想される症例、治療不可能な腹部動脈瘤や重度の末梢血管疾患、胸部大動脈瘤、心室瘤、心室中隔穿孔、修復不可能な中等度以上の大動脈弁閉鎖不全



**Figure 1.** Components of the temporary left ventricular assist system. (A) Inflow cannula, (B) outflow cannula, (C) metallic connector, (D) extracorporeal circuit, (E) newly developed centrifugal flow pump (BR16010), (F) BR16010 embedded in the casing, and (G) the left ventricular assist system mounted on the frame for clinical use.

*Circ J 2020; 84:1090-6*

図2 体外設置型補助人工心臓であるBIOFLOAT (文献8より転載)

症, 生体弁に置換不可能な大動脈弁位機械弁, 胸部大動脈に重篤な石灰化がある。精神神経障害として, 重度の中樞神経障害, 薬物中毒またはアルコール依存の既往, デバイスの自己管理が困難なことが予想される脳障害, 精神疾患, また神経筋疾患が挙げられる。さらに維持透析中や肝硬変, 妊娠中も除外となる。著しい肥満, 低用量ステロイド以外の免疫抑制剤投与中, 抗がん剤投与中, 輸血拒否など施設内適応委員会が不適当と判断した症例も除外基準該当とされる。

介護サポートについては, 初回退院後6か月程度の同居によるサポートが可能なケアギバーがいることとされている。もちろん, 6か月以降もケアギバーまたは公的サービスによる介護の継続が可能であることが望ましい。

### 3. 体外設置型VADの進歩

本邦で使用可能な体外設置型VADは, ニプロVADのみである。左室補助人工心臓(LVAD), 右室補助人工心臓(RVAD), 両心補助人工心臓(BiVAD)として使用が可能である。ニプロVADは本邦で用いられてきた体外設置型VADであり, BTTのデバイスとして長く使われてきた。

以前は拍動流ポンプによる左心補助, 右心補助, 両心補助を体外設置型VADと呼称してきたが, 近年は体外に設置

した遠心ポンプを用いて左心系より脱血し大動脈に送血, もしくは右心系より脱血し肺動脈に送血するものも“広義の”体外設置型VADと呼ぶ。臨床の現場では各種遠心ポンプでの治療症例も多く経験するため, 遠心ポンプについて詳述する。

現在, 複数の遠心ポンプが使用可能であり, Gyro Pump (Medtronic), メラ遠心ポンプHCF-MP23 (泉工医科工業), Mixflow (ジェイ・エム・エス), ROTAFLOW (Gettinge), Revolution (LivaNova), キャピオックス遠心ポンプSL45 (テルモ), BIOFLOAT (ニプロ) などがある。これまで各種遠心ポンプの使用期限については, 一部記載がない機種もあるが, 概ね6時間以内と記載されていた(一部の機械は4日間を超えて使用しないこと, と記載されている)。しかしながら, 実臨床の現場では長期にわたりVADでの循環補助が必要であることが多く, 使用期限を超えてオフラベルで使用していたという過去があった。そこで, 国立循環器病研究センターを中心にして医師主導治験が施行され, BIOFLOAT (図2) を用いた9例の長期使用のデータ<sup>8)</sup>をもって, 2021年3月に本邦で初めて, 製造販売承認として30日が許可された。BIOFLOATは, 新型動圧浮上型遠心ポンプによる体外設置型VADである。当院でもこれまで3例の重症心不全に対して使用してきたが, 抗血栓性は高いと



図3 右鎖骨下動脈アプローチによるImpella挿入で歩行リハビリを行っている(自験例)

されており集中治療での安心感はあるが、血栓が生じないわけではなく、ACTなど慎重な管理が必要である。

また、小児用の体外設置型VADとしては、EXCOR (Berlin Heart) が製造販売承認を得て臨床使用されている。EXCORは、ポンプサイズ(10, 15, 25, 30, 50および60 ml) や送血管カニューラサイズ(5, 6, 9および12 mm) が多彩であり、体格に合わせたポンプと送血管を選択することが重要である。

#### 4. Impella

補助循環用ポンプカテーテルであるImpellaは、左室から大動脈に血液を駆出する経皮的なVADである。当初、Impella 2.5/5.0が使用可能であったが、Impella CPが追加された。現在、Impella 2.5は使用されなくなりつつあり、Impella CP(3.7 l/min補助)とImpella 5.0(5.0 l/min補助)が主流である。なお、人工肺はついていないため、酸素化、ガス交換には寄与しない。

これらのデバイスは、大腿動脈アプローチないしは鎖骨下動脈アプローチで挿入されることが多い。Impella 5.0の場合はカットダウンでのアプローチを必要とし、人工血管を用いて挿入する。特に鎖骨下動脈からImpella 5.0を挿入する場合、事前にCT検査(可能であれば造影CT検査)を行い、鎖骨下動脈径をチェックしておくことが望ましい。7.0 mm以上の血管径であれば、人工血管を介してImpella 5.0の挿入が可能である。鎖骨下動脈アプローチの利点として、人工呼吸器管理からの離脱が可能となった患者において抜管し、覚醒させることができる点がある。Impellaの先端位置がずれにくいいため、食事摂取やベッド上リハビリ

### 溶血、ヘモグロビン尿出現

CP (大腿動脈) → 5.0 (右鎖骨下動脈)



図4 総大腿動脈アプローチのImpella CPでは溶血していたが、右鎖骨下動脈アプローチのImpella 5.0では溶血は改善した(自験例)

テーション(以下、リハビリ)も可能となる。さらには図3に示すように、歩行リハビリも可能である。当院でも多職種で協力の上、Impella挿入中から積極的にリハビリを行っている。

Impellaの適応となる疾患としては、心原性ショックに至った急性心筋梗塞、劇症型心筋炎、慢性心不全の急性増悪などのINTERMACS Profile 1または2の状況であり、BTR, BTD, BTTとしての使用が期待される。Impella 5.0の使用日数として10日間が推奨されているが、実臨床の現場ではパージ流量や圧に注意しながら、慎重に10日間を超えて使用する場合もある。

Impellaは適切な位置に装着することが重要であり、Impella CP smart assistでは、光学センサが吐出部直下に搭載されており、より正確なポンプ位置モニタリングが可能となった。また、Impella Connectは、Impella制御装置の画面を遠隔から閲覧できるクラウドベースサービスである。事前に許可・登録されたユーザーのみが利用できるサービスではあるが、補助循環管理において有効なツールになりうる。

Impella CPは大腿動脈アプローチで挿入することが多いが、挿入後、溶血が問題になることがある。溶血は急性腎障害、貧血進行をきたす可能性があり、その後の全身管理の足枷となりうる。体外設置型LVADに変更することも選択肢となるが、Impellaのアプローチサイトを右鎖骨下動脈に変更し、先端の“あたり”を変えることで溶血が改善することもある。図4は自験例であるが、Impella CP挿入中、位置調整を繰り返しても採尿バッグは溶血した尿で充満している。溶血の改善が得られなかったためImpella 5.0へ変

更した後、速やかに溶血は解消し、尿は淡黄色に変化した。

## 5. 最後に

人工心臓の近年の進歩について概説した。本邦は世界と比較しても心臓移植待機開始後、心臓移植を完遂するまでの時間が非常に長い。以前は3～5年と説明していたのが、前述したように2021年4月現在、5年以上の心臓移植待機患者が151名いる。心臓移植を受けるためには、5年以上の長期にわたり、植込み型LVADを用いて安全に待機する方法を構築する必要があり、さらに今後の発展が望まれる。一方で、肝腎機能障害や悪性腫瘍を理由に心臓移植待機とならなかった重症心不全患者が、DTとして植込み型LVADを装着できるようになったとき、肝腎機能の改善や悪性腫瘍に罹患してから5年が経過したことをきっかけに、BTTとしての植込み型LVADという意味合いが生まれることも予想される。ますます今後、人工心臓の進歩が望まれるところである。

### 利益相反の開示

山口 修：【講演料など】ノバルティス ファーマ株式会社  
【研究費・寄附金】アステラス製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、帝人ファーマ株式会社、キヤノンメディカルシステムズ株式会社  
そのほかの著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) 日本臓器移植ネットワーク. <https://www.jotnw.or.jp> Accessed 29 June 2021
- 2) 日本循環器学会, 日本心臓血管外科学会, 日本胸部外科学会, 他: 2021年改訂版 重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン. [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021\\_Ono\\_Yamaguchi.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Ono_Yamaguchi.pdf) Accessed 30 July 2021
- 3) Rogers JG, Pagani FD, Tatroles AJ, et al: Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for Advanced Heart Failure. *N Eng J Med* **376**: 451-60, 2017
- 4) Potapov EV, Nersesian G, Lewin D, et al: Propensity score-based analysis of long-term follow-up in patients supported with durable centrifugal left ventricular assist devices: the EUROMACS analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2021. doi: 10.1093/ejcts/ezab144. Online ahead of print
- 5) Mehra MR, Goldstein DJ, Uriel N, et al; MOMENTUM 3 Investigators: Two-Year Outcomes with a Magnetically Levitated Cardiac Pump in Heart Failure. *N Eng J Med* **378**: 1386-95, 2018
- 6) Colombo PC, Mehra MR, Goldstein DJ, et al: Comprehensive Analysis of Stroke in the Long-Term Cohort of the MOMENTUM 3 Study. *Circulation* **139**: 155-68, 2019
- 7) 補助人工心臓治療関連学会協議会: 植込型補助人工心臓DT実施基準. <https://j-vad.jp/dt-lvad> Accessed 29 June 2021
- 8) Seguchi O, Fujita T, Kitahata N, et al: A Novel Extracorporeal Continuous-Flow Ventricular Assist System for Patients With Advanced Heart Failure-Initial Clinical Experience. *Circ J* **84**: 1090-6, 2020